ACADEMIE DE PARIS — UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE — NECKER - ENFANTS-MALADES

ANNÉE 1973 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Paul DE MONTEVERDE
Né le 16 décembre 1922, à Gan (64)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

TRAITEMENT DE L'ADÉNOME TOXIQUE THYROÏDIEN PAR L'IODE RADIOACTIF

(A propos de 204 observations)

Président : M. J. MARCHE, Professeur

PARIS — 1973

ACADEMIE DE PARIS — UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE — NECKER - ENFANTS-MALADES

ANNÉE 1973 THÈSE N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Paul DE MONTEVERDE
Né le 16 décembre 1922, à Gan (64)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

TRAITEMENT DE L'ADÉNOME TOXIQUE THYROÏDIEN PAR L'IODE RADIOACTIF

(A propos de 204 observations)

Président : M. J. MARCHE, Professeur

PARIS — 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A HELENE

A MES SOEURS

A MON FRERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MARCHE

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de mon respectueux attachement.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544713_0024

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. VALLEE

Il m'a accueilli dans son service et son laboratoire et aidé de son expérience.

En témoignage de mon amicale et respectueuse reconnaissance.

À MON AMI LE DOCTEUR R. DOUMITH
Interne du Service

Qui m'a guidé de ses suggestions
et de ses conseils.

A TOUT LE PERSONNEL MEDICAL DU SERVICE CENTRAL
DE RADIO-ISOTOPES DU GROUPE HOSPITALIER
NECKER - ENFANTS MALADES

D E F I N I T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La définition actuellement proposée de l'adénome toxique thyroïdien, est la définition physiopathologique de COPE, RAWSON et MAC ARTHUR (14, 1947).

L'adénome toxique, en règle solitaire, se définit ainsi comme un nodule hyperactif, dont la production hormonale exagérée, indifférente au contrôle hypophysaire inhibe l'activité du parenchyme extra-nodulaire, reste soumis à sa régulation physiologique. La production supra-physiologique d'hormone thyroïdienne freine en effet la sécrétion de thyréostimuline endogène, et entraîne la mise au repos de la thyroïde saine. La traduction clinique réalise un syndrome pur de thyrotoxicose sans signes oculaires; la traduction scintigraphique est l'image d'un nodule hyperfixant, concentrant exclusivement l'iode radioactif, aux dépens du parenchyme extra-nodulaire qui n'apparait pas visible.

Deux épreuves dynamiques confirment la réalité du mécanisme :

- d'une part, le freinage, par l'hormone thyroïdienne administrée en excès, n'influence en rien l'activité de l'adénome qui reste hyperfixant;
- d'autre part, la stimulation du parenchyme extra-nodulaire par injections de thyréostimuline exogène, permet de la réactiver, ce dont témoigne son apparition sur la scintigraphie.

On peut ainsi opposer point par point cette forme particulière d'hyperthyroïdie ("maladie de PLUMMER") à la forme la plus courante, réalisée par la maladie de Basedow où :

. l'hyperplasie thyroïdienne porte sur l'ensemble de la glande dont la forme générale est conservée à la scintigraphie et ne se modifie nullement lors de l'épreuve à la T.S.H. exogène;
. l'association de signes oculaires (exophtalmie de type endocrinien) est constante.

Cette division schématique de l'hyperthyroïdie en deux grands cadres nosologiques a des répercussions très importantes sur le plan thérapeutique.

.- Dans la maladie de Basedow, le traitement médical spécifique (Lugol, anti-thyroïdiens de synthèse) joue le rôle le plus important, car il est efficace à lui seul dans le plus grand nombre de cas. C'est seulement en cas d'échec de ce dernier (ou d'emblée dans des cas particuliers mais toujours sous couverture du traitement médical) qu'on porte l'indication du traitement radical : thyroïdectomie de réduction. Cette dernière peut être réalisée par deux procédés :

a) - La thyroïdectomie subtotale chirurgicale qui doit ramener dans les limites de la normale le volume thyroïdien pathologiquement hypertrophié.

b) - La thyroïdectomie radioactive par ^{131}I qui doit parvenir au même résultat par administration à la glande d'une certaine dose absorbée évaluée en "rads". Nous évoquerons plus loin les problèmes liés à l'ordre de grandeur idéal que doit atteindre cette dose absorbée pour avoir l'effet thérapeutique désiré.

.- Dans l'adénome toxique le traitement médical spécifique (Lugol, antithyroïdiens de synthèse) joue un rôle accessoire car il est habituellement inefficace. On est donc conduit à discuter :

. soit la simple surveillance clinique (en association éventuelle avec un traitement médical non spécifique);

. soit un traitement radical thyroïdectomie suppressive de l'activité de l'adénome. Cette dernière peut être obtenue par deux procédés :

1 - La thyroïdectomie chirurgicale qui consiste soit en une nodulectomie technique idéale, soit une lobectomie de nécessité.

2 - La thyroïdectomie radioactive par ^{131}I. C'est la place de cette dernière technique thérapeutique dans cette forme particulière d'hyperthyroïdie que représente l'adénome toxique qui fait l'objet du présent travail.

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'individualité de l'adénome toxique comme variété singulière authentique de l'hyperthyroïdie, a été longtemps mise en doute. L'imprécision des définitions cliniques et anatomo-pathologiques proposées par les différents auteurs, les divergences dans la terminologie utilisée en pathologie thyroïdienne, sont responsables de la confusion qui a suivi les descriptions anatomo-cliniques initiales de PLUMMER (47-1928) et de BOOTHBY (5 - 1921) auxquelles il y a peu à ajouter.

L'étude physiopathologique de l'adénome toxique solitaire par COPE en 1947 (14 - 1947), fit faire un progrès décisif à la reconnaissance de ce syndrome. La confirmation de ces vues devait être réalisée par l'étude topographique de la thyroïde à l'aide de l'iode radioactif, ou scintigraphie. En France la thèse de JUNGERS (33 - 1963) dont la bibliographie est très complète, mérite d'être mentionnée.

Sur le plan thérapeutique, l'individualisation de cette entité eut aussitôt des conséquences importantes. L'opinion la plus courante donna pour son traitement la préférence à la chirurgie.

D'après SAVOIE et al. (50 - 1963) :
"Le traitement chirurgical ne présente en effet que des inconvénients mineurs au regard d'avantages très importants :

- Les inconvénients tiennent en premier lieu à la nécessité d'une hospitalisation mal acceptée à priori par des malades présentant des signes modérés de thyrotoxicose et peu gênés subjectivement. Néanmoins l'hospitalisation dépasse rarement une dizaine de jours.
  La perspective de conserver une cicatrice est parfois mal acceptée par une malade jeune.

- Les avantages de l'exérèse chirurgicale sont multiples : la guérison est assurée immédiatement et de manière radicale : aucune préparation pré-opératoire n'est nécessaire, ni aucun soin post-opératoire particulier, aucun signe de crise aiguë post-opératoire n'est à redouter.

La simplicité du geste opératoire, la rapidité de l'amélioration dans les formes les plus hautement toxiques, rendent l'exérèse chirurgicale particulièrement indiquée chez les sujets actifs, désireux d'une guérison certaine et rapide.

A ces avantages immédiats, s'ajoute un avantage touchant au pronostic lointain : l'ablation de l'adénome toxique supprime tout risque de dégénérescence ultérieure à son niveau".

Cette opinion est reprise par de nombreux auteurs et exprimée dans les extraits suivants :

"Le traitement de choix de l'adénome toxique est la chirurgie (GARNIER et al. 22 - 1964).
L'opération habituelle est la lobectomie plus facile à réaliser, que dans la maladie de Graves ou les deux lobes doivent subir une exérèse subtotale. Le lobe restant est suffisant pour assurer une sécrétion normale d'hormone thyroïdienne; par la suite, on n'a pas noté d'hypothyroïdies".
"Le traitement chirurgical est formellement indiqué dans l'adénome toxique. L'insuffisance cardiaque grave, loin d'être une contre-indication opératoire, reste aussi une indication majeure de l'intervention" (Manuel de Pathologie Chirurgicale G. MENEGAUX 42 - 1965).

D'après PEQUIGNOT (45 - 1964) :
"Le traitement de choix de l'adénome toxique est obtenu par l'ablation chirurgicale, qui constitue le traitement le plus satisfaisant de l'affection. La réduction de l'adénome par l'iode radioactif est plus délicate : elle nécessite des doses élevées de radiations".

De nombreux auteurs donnent également la préférence à la chirurgie :
SAVOIE J.C. (50 - 1963), Gilbert DREYFUS (26 - 1959), JOEL-HAMBURGER (32 - 1967), ABUDALU (1 - 1972), ROBBINS R.R. (48 - 1966), BYRD F.B. (7 - 1960), Mc NEIL (38 - 1968), BOWERS R.F. (6 - 1965).

L'iode 131, dans cette optique, n'avait plus comme indication que le refus chirurgical du patient ou une contrindication à l'exérèse. Dans ces conditions, le but de l'administration thérapeutique d'Iode 131 était de détruire totalement dans les délais les plus brefs, l'activité fonctionnelle de la zone nodulaire; n'ayant pas à craindre l'irradiation du parenchyme extra-lésionnel, en repos fonctionnel, on administra :

- soit une activité toujours la même évaluée en mC, c'est-à-dire sans chercher à connaître exactement la dose absorbée, en rads, délivrée au niveau du nodule puisqu'elle sera de toutes façons destructive.

D'après SEFD'S (52 - 1963) une simple dose (13 mC) de ^{131}I rend euthyroïdien 40 % des malades (T.N.G.*) et 41 % des patients (T.D.G.**). Cet auteur reconnait que le pourcentage des T.N.G. serait meilleur si la dose employée était de 25 mC.

Pour BECK (3 - 1957) 78 % des malades T.N.G. sont euthyroïdiens avant le 6è mois avec un résultat satisfaisant quelle que soit la dose employée.

HAMWI'S (30 - 1956) rapporte que sur 28 cas T.N.G., il obtient 27 euthyroïdiens avec une ou deux doses.

BALLS (2 - 1955) obtient sur 15 cas T.N.G. 15 bons résultats. Cependant il relève dans son étude 5 cas de guérison imparfaite. Ces 5 malades étaient tous des T.D.G.

---

* T.N.G. : toxic nodular goiter (entité faisant partie de notre étude).

** T.D.G. : toxic diffuse goiter (entité ne faisant pas partie de ce travail).

Mc GIRR et SHELINE (37 - 1964, 53 - 1959), reconnaissent que des doses variables ont été employées pour les T.D.G. Cependant des doses plus élevées auraient simplifié ce problème.

COOK (11 - 1955) préconise de 20 à 50 mC à dose initiale pour les malades porteurs de T.N.G. Il rapporte que 23 cas sur 31 de ces patients étaient euthyroïdiens avant 4 mois après Irathérapie; et que pour ceux qui reçurent la dose de 50 mC le même résultat fut obtenu plus tôt.

D'après MALAMOS, KOUTRAS, FRINGELI, TASSOPOULOS (39 - 1969) :
"La règle générale dans notre service est d'administrer une simple dose per os de 20 à 40 mC; selon l'importance du nodule".

SKILLERN et al. (54 - 1962)
"donnent 28 à 58 mC considérant les doses plus faibles inopérantes".

Plus tard on préféra calculer une activité, en mC, variable d'un malade à l'autre, calculée pour délivrer au niveau du nodule une dose absorbée, en rads, en toute occurrence supérieure à un certain seuil qui assure la destruction de l'activité du nodule par suppression à terme de la reproduction cellulaire.

D'après SAVOIE et al. (50 - 1963)
"La guérison par l'iode radioactif est conditionnée par une dosimétrie adéquate souvent difficile à formuler. Une analyse détaillée des résultats obtenus par des posologies variées chez 30 malades permet de préciser ce problème dosimétrique.
Les pourcentages de guérison obtenus avec une dose unique peuvent se chiffrer ainsi :

. 0 % avec des doses inférieures ou égales à 10.000 rads;
. 58 % avec des doses de 20.000 à 25.000 rads;
.100 % avec une dose de 30.000 rads".

Pour DECOURT et al. (16 - 1962) :

"A cause de leur relative radiorésistance des doses plus importantes que dans la maladie de Graves doivent être administrées jusqu'à 20.000 rads pour l'adénome toxique".

En ce qui nous concerne nous nous sommes demandés à partir de 1962 si de telles doses étaient nécessaires à la guérison du malade et si le schéma thérapeutique rappelé précédemment (administration massive d'Iode 131) était absolument justifié. Nous nous sommes demandés si des doses plus faibles d'Iode 131 n'auraient pas des effets thérapeutiques satisfaisants.

A ce stade de l'exposé, nous devons reprendre le problème de la dosimétrie ^{131}I dans le traitement de l'hyperthyroïdie en général.

Dans la maladie de Basedow, où toutes les cellules thyroïdiennes sont irradiées puisqu'elles sont toutes (ou presque toutes) en activité fonctionnelle, un facteur limitant de l'administration thérapeutique de l'iode 131 est l'existence d'hypothyroïdies récurrentes.

De très nombreux auteurs se sont "penchés" sur ce problème.
BALLS (2 - 1955), SHELINE (53 - 1959), CHAPMAN (9 - 1955), BECK (3 - 1957), SEED (52 - 1963), LARSON (35 - 1955).

On sait qu'avec une dose absorbée de 8.000 à 10.000 rads, la fréquence des hypothyroïdies est de :

. 5 à 10 % au bout d'un an et qu'elle augmente de 1 à 3 % par an pendant au moins 10 ans.

On sait également qu'avec une dose supérieure à 12.000 rads, la fréquence des hypothyroïdies tardives dépasse 50 % à 10 ans.

Dans une série de 1391 malades traités par ^{131}I, pendant les années 1946-1962 DUNE et CHAPMAN (18 - 1964) ont

trouvé l'hypothyroïdisme chez 26 p. 100 des malades, mais en prenant en considération seulement les 6 premières années après administration du médicament ; le pourcentage atteignait 43 %.

Avec une dose inférieure à 5.000 rads, le nombre d'hypothyroïdies tardives est négligeable, mais le nombre des guérisons est insuffisant de telle sorte que ce niveau d'irradiation ne peut être considéré comme thérapeutique.

Avec une dose absorbée de 6.000 à 8.000 rads, l'effet thérapeutique est obtenu dans la majorité des cas de Basedow avec un pourcentage minimum d'hypothyroïdies tardives.

Cette opinion est reprise par les auteurs suivants : ROBBINS et CASWEL (48 - 1966), Mc NEIL et THOMSON (38 - 1968), WILLIAM (60 - 1962), ABUDALU, URCA et LEWITUS (1 - 1972), LEVITUS (36 - 1968).

C'est cette dose que nous utilisons dans les cas "standard" des maladies de Basedow depuis une dizaine d'années.

Dans un grand nombre de cas d'adénomes toxiques, nous avons utilisé des doses du même ordre de grandeur que celles utilisées dans l'hyperthyroïdie de toute la glande c'est-à-dire :

- de 8.000 à 10.000 rads pendant un certain laps de temps;
- de 6.000 à 8.000 rads plus récemment.

Sur le plan technique nous avons conservé le mode de calcul antérieurement décrit (TUBIANA, VALLEE 56).

La quantité Q de radioiode en mC administrée oralement se calcule pour 8.000 à 10.000 rads, en obtenant une concentration maximale de 100 microcuries par gramme de tissu fonctionnel, c'est-à-dire en tenant compte du maximum de la courbe de fixation et du poids de la partie de la thyroïde qui capte le traceur.

Deux corrections sont effectuées :

- une correction de demi-vie, car le calcul précédent implique une période effective de l'iode marquée égale en moyenne à 5 jours; ce qui parait trop court dans le cas de l'adénome toxique;
- une correction de 75 % dans le cas où on désire délivrer 6.000 rads et non 8.000.

En cas de dose itérative, on administre la seconde fois, la même dose en rads que la première; donc compte-tenu des résultats d'une nouvelle investigation à dose traceuse (pour connaître le nouveau volume lésionnel et la nouvelle fixation maximum).

Cette façon de procéder est calquée par le fait établi dans le cas des Maladies de Basedow, que la fréquence des hypothyroïdies tardives est liée à la dose absorbée délivrée à chaque administration mais non au nombre de doses (MASSIN - 41).

M A T E R I E L D ' E T U D E

-:-

CHOIX DES CAS CLINIQUES

Nous avons pu étudier 204 observations d'adénome toxique, relevées chez des malades hospitalisés ou suivis en consultation dans le service central de radio-isotopes du groupe hospitalier Necker-Enfants-Malades de Paris.

Tous ces cas ont fait l'objet, en plus d'un examen clinique, d'une étude globale et scintigraphique ^{131}I et d'examens biologiques in vivo et in vitro.

Nous avons conservé :

- les cas les plus schématiques de nodule unique à fixation exclusive avec effacement complet du parenchyme extra-nodulaire 104 cas;
- les cas moins schématiques mais relevant du même mécanisme physiopathologique :
  - . nodule unique à fixation exclusive avec effacement partiel du parenchyme extra-nodulaire : 59 cas;
  - . nodules doubles ou triples à fixation exclusive avec effacement complet du parenchyme extra-nodulaire : 10 cas;
  - . nodules doubles ou triples à fixation exclusive avec effacement partiel du parenchyme extra-nodulaire : 6 cas;
  - . goitres multinodulaires ou multihétéronodulaires toxiques : 12 cas.

L'épreuve de stimulation a été déterminante dans la majorité des cas. Elle seule en effet permet le diagnostic dans le cas difficile des goitres nodulaires toxiques. Tandis que dans le cas habituel, de l'adénome toxique à fixation exclusive elle seule permet de contrôler la réactivation du parenchyme

extra-nodulaire. Elle apparait donc comme un préalable indispensable au moins dans les cas où on utilise une technique destructrice de l'adénome (chirurgie, irradiation à fortes doses).

Dans un nombre minoritaire de cas l'épreuve à la T.S.H. exogène n'a pu être pratiquée lors du bilan initial. Nous avons néanmoins conservé ces cas pour ce travail, soit que l'image ait été en elle-même pathognomonique (drapeau japonais), jointe à l'ambiance clinique, soit que l'évolution traitée ait montré la réactivation du parenchyme au repos sous l'effet de la T.S.H. endogène dont la sécrétion se rétablit après diminution de l'activité secrétoire de l'adénome. A ce sujet nous devons insister ici sur ces inconvénients qui impliquent dans certains cas la pratique du test de stimulation en relation avec la perte de temps qu'il impose : en effet non seulement il faut retarder le traitement du temps nécessaire à la pratique du test de stimulation lui-même mais encore il faut attendre un certain délai pour que cesse l'effet de stimulation de la T.S.H. animale sur le parenchyme réactivé supposé sain, si l'on peut être sûr qu'il ne soit pas irradié lors de l'administration de l'IRA-thérapie. Le délai de sécurité qui doit être sans doute, de plusieurs semaines, peut être préjudiciable au malade dans les cas (habituels) de symptômes cardiovasculaires majeurs.

En toute occurrence, l'utilisation de doses non destructrices d'iode 131 permet, dans les cas urgents, d'éviter cette perte de temps puisque comme nous le verrons, l'effet thérapeutique sur la thyrotoxicose périphérique pourra être obtenu par une diminution (et non par une suppression complète) de l'activité du nodule (même en cas de non-réactivité du parenchyme extra-lésionnel, une hypothyroïdie serait donc, par cette méthode, évitée.

Quant à l'épreuve de freinage, nous ne l'avons, dans le cadre de cette série de malades, dont souvent l'état exigeait une intervention thérapeutique rapide, pratiquement jamais tentée. En effet, non seulement elle représente une perte de temps

encore plus importante que l'épreuve de stimulation (au moins 10 jours pour un freinage standard, plusieurs semaines pour un freinage prolongé) mais encore l'administration de l-T_3 à des malades en thyrotoxicose franche, voire en cardiothyréose est souvent mal supportée et parait peu souhaitable.
Indépendamment de sa sémiologie scintigraphique caractéristique (spontanément et lors des épreuves dynamiques), l'adénome toxique et ses variantes physiopathologiques (adénome toxique, goitre nodulaire toxique) présente, aux différents tests d'exploration du métabolisme iodé, un profil intéressant. Dans notre série, les malades ont subi les épreuves suivantes :

- cinétiques ^{131}I
  courbe de fixation thyroïdienne, tests de conversion;
- dosages d'iode stable (^{127}I)
  iodémie totale et organique
  (^{127}IT et ^{127}IO)
  thyroxinémie par compétition
  ($^{127}T4$)
  test de Hamolsky (T3 test ou index résine).

Une étude systématique des résultats de ces différents tests dans notre série n'était pas le sujet de ce travail. Toutefois, il nous ait apparu clairement que le critère le plus constant en cas d'adénome toxique est l'accélération de la conversion. De ce point de vue, l'adénome toxique, dès l'examen spontané, fournit des résultats comparables à ceux qu'on observe dans la maladie de Basedow, à savoir :

.- la valeur élevée de la radio-activité totale du plasma de 24 h.;
.- l'élévation de cette activité à 48 h., 72 h., 96 h., 120 h.;

.- l'importance de l'hormone marquée (^{131}T4 ou "fraction III" de Blanquet Meyniel) dès la 6e heure par rapport à l'iodure plasmatique (^{131}IM ou fraction I").

Par contre, la fixation thyroïdienne ^{131}I évaluée en % de la dose traceuse ingérée en fonction du temps (6 h., 24 h.) s'écarte peu de la normale et ne peut représenter un test fidèle pour le dépistage des adénomes (expliquant la mauvaise connaissance clinique de cette affection avant l'utilisation routinière de la scintigraphie et du fractionnement plasmatique sur résines échangeuses d'ions).

Quant aux tests in vitro (^{127}T4 et T3 tests), leurs valeurs sont étagées entre la fourchette normale et les valeurs les plus élevées obtenues dans la maladie de Basedow. Il en est de même évidemment de l'indice de thyroxine libre et de ses procédures simplifiées (telles que l'E.T.R. effective thyroxine Ratio) VALLEE (57).

Un avantage des tests in vitro pourtant est qu'ils sont indépendants des surcharges iodées médicamenteuses. Elevés franchement au-dessus de la normale, ils représenteront donc un bon élément de diagnostic en faveur d'une hyperthyroïdie. Normaux, ils n'éliminent nullement par contre un adénome toxique.

Les surcharges iodées médicamenteuses perturbent gravement les tests de cinétique ^{131}I dans le sens d'un abaissement factice de la fonction thyroïdienne. C'est l'intérêt du dosage d'iode stable (^{127}IT) que de permettre l'invalidation des épreuves cinétiques si la valeur de l'iodémie est anormalement élevée.

Dans ce cas, les épreuves de conversion (rapport H/P, fractions-résine), sont sans valeur. La courbe de fixation par contre doit toujours être pratiquée car :

. elle permet de décider si la scintigraphie est possible (et en cas de surcharge iodée, le seul examen qui permet le diagnostic d'adénome toxique est la cartographie);

. elle est de toute façon indispensable pour calculer la dose thérapeutique ^{131}I.

Etant donné le nombre important de paramètres mis en jeu pour une étude systématique, compte tenu également du fait que certains adénomes toxiques très actifs peuvent s'accompagner de valeurs tout à fait normales pour certaines variables biologiques (fixation ^{131}I, tests in vitro) compte tenu enfin des nombreuses surcharges iodées observées soit d'emblée (lors du bilan initial) soit au cours de l'évolution (lors des bilans successifs), nous avons préféré - pour ne pas alourdir ce texte- ne pas présenter l'étude systématique des données de laboratoire. Nous les avons seulement résumées, dans le cas des malades guéris, sous forme de 2 courbes que l'on trouvera pages 25 et 26 sous forme de :

-. évolution biologique (nombre de sujets ayant une biologie normale un nombre de mois déterminé après absorption de la dose thérapeutique (^{131}I);

-. évolution scintigraphique (nombre de sujets ne présentant plus de zones extra-nodulaires inactivées).

L'évolution de la sémiologie clinique,par contre, sera détaillée (voir chapitre suivant).

CLASSIFICATION DE NOS CAS D'APRES LA DOSIMETRIE ^{131}I

La dose administrée à ces malades a varié avec le temps, comme nous l'avons expliqué plus haut, en relation avec les conceptions physiopathologiques.

Dans un premier groupe, nous avons réuni des malades :

..- ayant reçu une activité toujours la même en mC considérée comme sûrement destructive de l'adénome (15 mC). La dosimétrie à postériori a montré qu'en effet la dose absorbée avait été supérieure à 20.000 rads;

..- ayant reçu un nombre de mC ^{131}I destiné à délivrer le double de la dose qu'on aurait calculée pour une maladie de Basedow et une fois le triple, donc plus de 15.000 à 20.000 rads.

Un second groupe de malades a reçu des doses identiques à celles que l'on aurait administré s'il s'était agi d'une maladie de Basedow (c'est-à-dire 8.000 à 10.000 rads dans un premier temps, puis 6.000 à 8.000 rads).

Dans la suite de ce travail, nous appellerons "doses standards" celles qui concernent ce second groupe (moins de 10.000 rads) et "doses élevées" celles qui ont été employées dans le premier groupe (plus de 15.000 rads).

Un certain nombre de dossiers ont dû être éliminés car, consécutivement à l'administration de la dose, aucun contrôle n'a pu leur être effectué au centre d'Isotopes. Convoqués selon la même technique que les autres malades de cette série (une lettre adressée au malade lui-même et une lettre adressée au médecin traitant) aucune nouvelle n'a été obtenue à leur sujet.

Nombre total de malades : 204

A - "Doses standards" (1) 166 malades,
perdus de vue : 7 malades,
reste dans la statistique : 159 malades.

B - "Doses élevées" (2) : 38 malades,
perdus de vue : 2 malades,
reste dans la statistique : 36 malades.

Classification d'après le nombre de doses ^{131}I

Nombre total de malades étudiés : 195.
Nombre total de malades ayant été traités par :

. "doses standards" (1) : 159 malades
. ayant reçu une dose : 142,
. ayant reçu 2 doses : 17.

---

(1) voir texte page 15 (moins de 10.000 rads)

Nombre total de malades ayant été traités par :

- "doses élevées" (2) : 36 malades
  - ayant reçu 1 dose : 30
  - ayant reçu 2 doses : 5
  - ayant reçu 3 doses : 1

---

(2) voir texte page 14 (plus de 15.000 rads).

EVOLUTION DE LA SEMEIOLOGIE CLINIQUE SOUS L'EFFET DU TRAITEMENT

Bilan initial. Dans nos observations nous avons retrouvé les éléments habituels de la séniologie de l'adénome toxique (*).

A - LE NODULE THYROIDIEN : a été retrouvé dans tous les cas de notre série.

Nous pensons utile d'en détailler les divers caractères :

- il siège indifféremment dans le lobe droit, 78 fois, ou le lobe gauche 63 fois; dans 13 cas, le nodule était isthmique, dans 9 cas plongeant. Nous avons également observé 16 cas d'adénomes toxiques multinodulaires, et 16 cas d'adénomes doubles ou triples.

- Son volume est variable apprécié cliniquement à l'inspection et au palper, et surtout scintigraphiquement, son poids était estimé de moins de 50 gr pour les plus petits, à plus de 100 gr pour les plus volumineux.

- La forme de l'adénome toxique, est en règle très régulière : ronde ou le plus souvent ovoïde et dans ce cas, le plus grand axe est toujours oblique en bas et en dedans. La surface du nodule est lisse et régulière au toucher : très rarement irrégulière.

- Sa consistance au palper est en général ferme, mais jamais dure. Très souvent en particulier dans les adénomes volumineux, la consistance est au contraire rénitente, parfois presque fluctuante. De ce fait l'adénome toxique est fréquemment kystique et la ponction systématique a ramené du liquide (**) dans plus du tiers des cas ponctionnés.

(*) Cette manière de présenter la sémiologie nous a paru meilleure qu'une description analytique des observations qui aurait conduit à enfler considérablement le volume de ce travail sans bénéfice du point de vue de sa clarté tout au moins pour les cas les plus courants. Par contre quelques observations particulières n'entrant pas dans le schéma commun devaient être nécessairement détaillées. Nous les avons réunies dans un appendice (page 38) que le lecteur pourra consulter si nécessaire.

(**)N. ETLING et Al. 21 - 1963).

- L'état du parenchyme extra-nodulaire est souvent difficile à affirmer au palper. Quels qu'aient été leur volume ou leur localisation, les adénomes toxiques n'ont jamais entrainé de troubles fonctionnels de compression; pourtant, la trachée et le larynx étaient souvent refoulés latéralement par des adénomes volumineux, la radiographie confirmant la déviation arciforme de la trachée moulée sur le nodule.

B - LE SYNDROME THYROTOXIQUE CLINIQUE

L'expression clinique de la thyrotoxicose est très variable dans son intensité : dans 105 cas, les signes thyrotoxiques étaient suffisamment gênants pour amener le malade à consulter et faire évoquer l'hyperthyroïdie. Dans 63 cas, l'hyperthyroïdie était très franche, avec une cardiothyréose plus ou moins sévère.

A l'inverse, dans 27 cas, la thyrotoxicose était cliniquement latente, et les malades consultaient, soit pour gêne esthétique, soit pour une tachyarythmie isolée ou pour examen de principe d'un nodule thyroïdien n'entrainant aucun trouble. Dans cette éventualité, nous convenons de conserver néanmoins l'adjectif "toxique" à côté du terme "adénome", compte tenu du fait que la thyrotoxicité de ce dernier est mise en évidence, au moins par l'étude biologique sous forme d'un blocage de la sécrétion de T.S.H. par l'hypophyse qui est bien le résultat de l'excès.

L'étude sémiologique détaillée des 195 observations qui ont pu être utilisées, a porté sur les signes admis comme traduisant l'hyperthyroïdie, sans préjuger le mécanisme physiopathologique.

C'est ainsi qu'ont été systématiquement recherchés, l'existence des signes suivants :

. l'amaigrissement a été noté 134 fois sur 195 observations;
. une accélération du transit avec tendance diarrhéique (avec parfois augmentation de l'appétit et soif) a été notée dans 32 observations;

- l'asthénie physique a été retrouvée objectivement dans 46 observations;
- le tremblement (avec parfois insomnie et modifications du caractère) fin et rapide a été noté dans 114 observations;
- la thermophobie (associée parfois aux troubles vaso-moteurs) dans 77 cas;
- les signes cardio-vasculaires : nous avons relevé 63 cardio-thyréoses.

  L'arythmie complète par fibrillations auriculaires était présente dans 60 cas. Dans 49 cas, la cardiothyréose faisait partie d'un tableau de thyrotoxicose particulièrement marqué, tant sur le plan clinique que biologique.

  Dans 11 cas par contre l'arythmie complète, traduite subjectivement par des palpitations gênantes et une impression dyspnéique à l'effort, était le seul signe clinique de thyrotoxicose, ne présentant par ailleurs ni hypertension artérielle ni antécédents de cardiopathie.

- Les troubles des règles nous ont semblé très rares dans cette série et nous ne les avons pas portés sur les tableaux.
- L'étude des signes oculaires enfin : dans deux cas était signalée dans l'observation une exophtalmie, mais celle-ci était en fait sans relation avec la dysthyroïdie (il s'agissait, pour l'un, d'une exophtalmie constitutionnelle et familiale, pour l'autre, d'une forte myopie).

Répartition selon le sexe

Sur 195 cas, nous retrouvons la prépondérance féminine constante en pathologie thyroïdienne : 174 femmes contre 21 hommes ; notion classique (DECOURT 15 - 1960).

Un tableau page 36 résume la répartition de fréquence de l'adénome toxique en fonction de l'âge dans chacun des deux groupes dosimétriques.

BILANS CLINIQUES SUCCESSIFS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Différents critères de guérisons ont été recherchés sur les observations lors des contrôles successifs :

- Critères de guérison clinique :
  - disparition complète des signes de thyrotoxicose (lorsqu'ils existaient au cours du premier examen) en particulier des signes cardiaques;
  - disparition du ou des nodules thyroïdiens palpables.

- Critères de guérison biologique :
  normalisation de fixation ^{131}I, conversions, iodémie.

- Critères de guérison scintigraphique :
  réapparition scintigraphique du parenchyme "sain".

  Nous avons classé nos résultats en 5 catégories, en considérant, au delà de 3 mois après le traitement par ^{131}I, comme :

  .- cliniquement inchangés, les malades chez lesquels n'était notée aucune amélioration, des signes cliniques de thyrotoxicose en particulier cardiaques;

  .- améliorés : les cas où les signes cliniques, biologiques et scintigraphiques s'étaient nettement amendés, sans toutefois se normaliser;

  .- cliniquement guéris : les malades où la seule anomalie persistante était :
  - soit un petit nodule palpable;
  - soit une asymétrie de la scintigraphie;
  - soit l'association des deux anomalies précédentes;

  .- complètement guéris : les cas où tous les critères de guérison décrits (cliniques, biologiques et scintigraphiques) étaient réunis;

.- les surguérisons, c'est-à-dire les hypothyroïdies thérapeutiques que nous avons classées dans la liste des guérisons complètes ; car ces hypothyroïdies sont dues à l'insuffisance de la réponse hypophysaire ou du tissu thyroïdien réactivable, et elles ne doivent donc pas nous semble-t-il être considérées comme des séquelles de l'Irathérapie.

D'autre part, nous avons noté que, dans 3 cas, sur 4, elles furent équilibrées par de très petites doses d'extrait thyroïdien et dans le 4e cas qui concernait une atrophie progressive du parenchyme extra-nodulaire; l'hypothyroïdie clinique était très légère et ne donna lieu à aucun traitement.

R E S U L T A T S

-:-:-:-:-:-:-:-:-

NOTRE ETUDE PORTE SUR UN PREMIER GROUPE DE 159 MALADES TRAITES PAR "DOSE STANDARD" (1)

- 146 dossiers d'évolution "normale" :
  - . cliniquement inchangés : 2;
  - . améliorés : 31;
  - . cliniquement guéris : 42;
  - . guérisons complètes : 69;
  - . hypothyroïdies : 2.

- 8 opérés et 5 décédés sont étudiés à part : page 39 ; il nous semble que ces observations sont utilisables de la façon suivante :

  a - Pour les malades secondairement opérés :
  - . cliniquement inchangés : 2;
  - . améliorés : 4;
  - . cliniquement guéris : 2.

  b - Pour les malades décédés :
  - . cliniquement inchangés : 4;
  - . guérisons complètes : 1 (voir page 42).

UN DEUXIEME GROUPE DE 36 MALADES A ETE TRAITE PAR "DOSE ELEVEE" (2)

- 35 dossiers d'évolution "normale" :
  - . cliniquement inchangés : 2;
  - . améliorés : 6;
  - . cliniquement guéris : 8;
  - . guérisons complètes : 18;
  - . hypothyroïdies : 2.

---

(1) < 10.000 rads, voir page 15

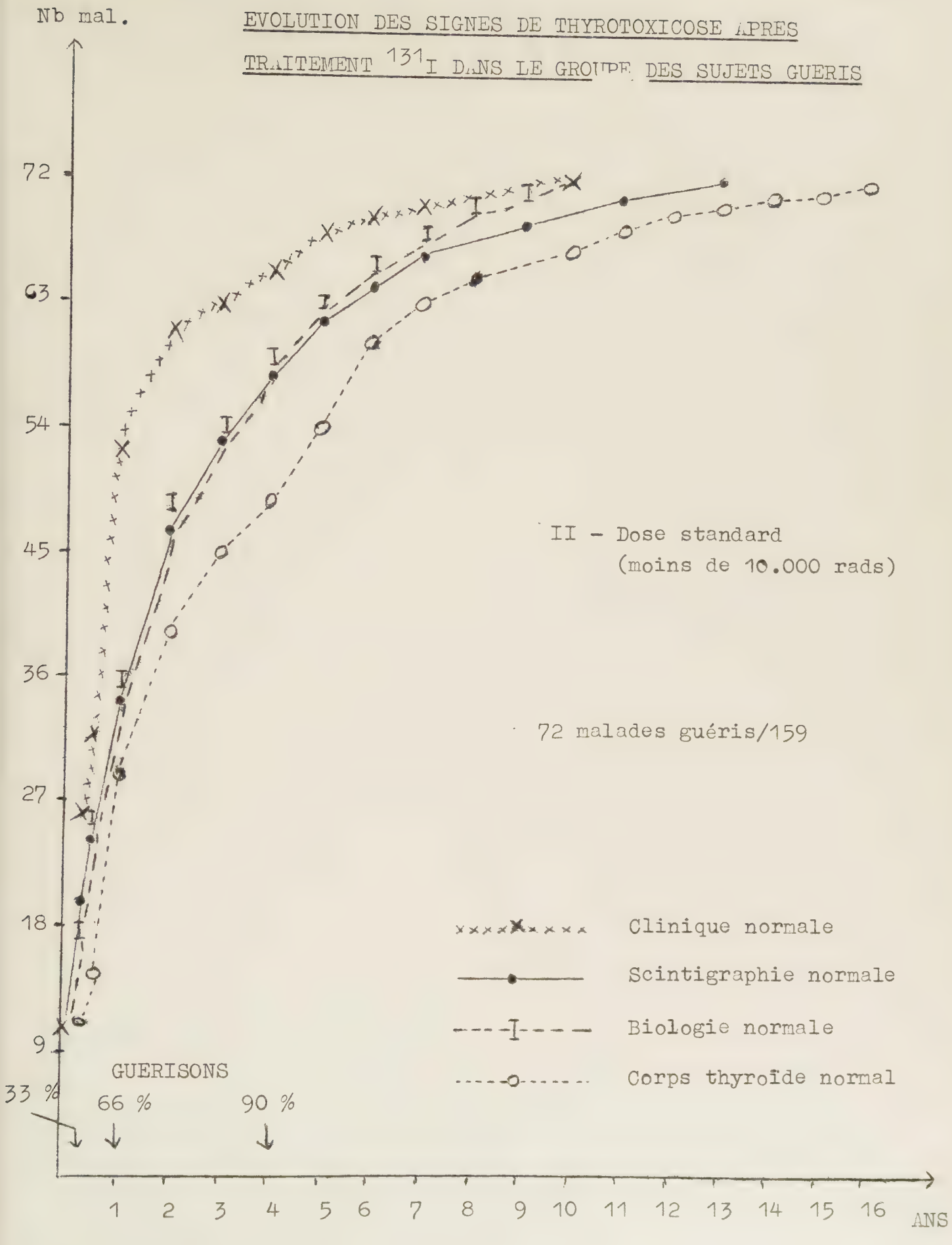
(2) > 15.000 rads, voir page 14

- 1 décédé, dossier étudié à part page 46

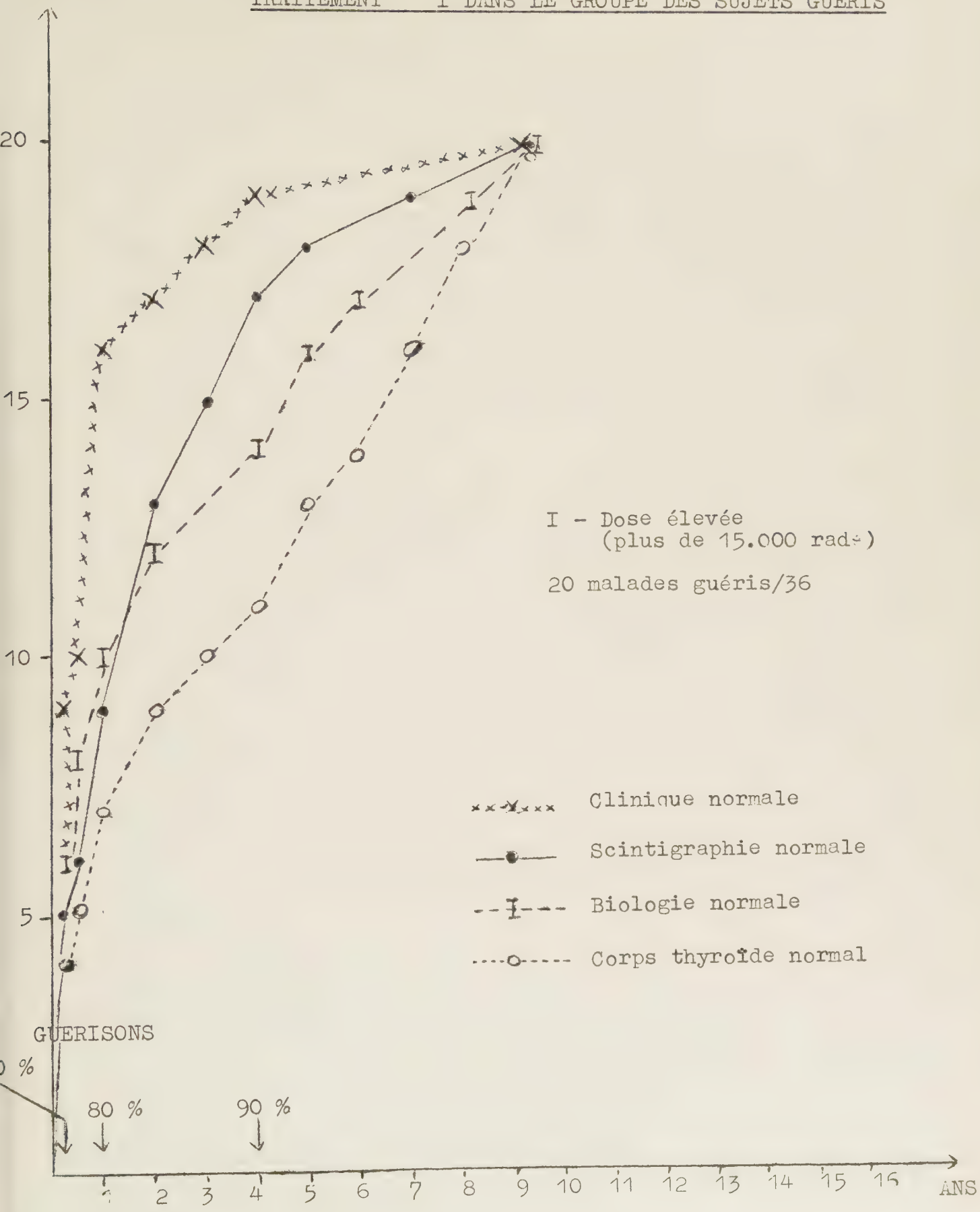
Le décédé a été ajouté à la liste des guérisons complètes, car le dernier contrôle effectué sur ce malade était normal. Nous avons donc admis que son décès avait été sans rapport avec l'affection thyroïdienne étudiée ici.

T A B L E A U R E C A P I T U L A T I F

-:-:-:


Nb mal.
EVOLUTION DES SIGNES DE THYROTOXICOSE APRES
TRAITEMENT 131I DANS LE GROUPE DES SUJETS GUERIS
72
63
54
45
36
27
18
9
II - Dose standard
(moins de 10.000 rads)
72 malades guéris/159
Clinique normale
Scintigraphie normale
Biologie normale
Corps thyroïde normal
GUERISONS
33 %
66 %
90 %
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
ANS

EVOLUTION DES SIGNES DE THYROTOXICOSE APRES TRAITEMENT ^{131}I DANS LE GROUPE DES SUJETS GUERIS



D I S C U S S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La valeur du traitement par ^{131}I en tant que méthode thérapeutique à l'égard des adénomes toxiques thyroïdiens peut être appréciée sur un certain nombre de critères :

- son résultat clinique final (proportion de guérisons et d'échecs);
- sa rapidité d'action;
- ses complications ; on pourra ainsi juger de ses possibilités et aussi de ses limites.

I - RESULTAT FINAL

Dans les deux groupes de malades (dose standard et dose élevée) le pourcentage de guérison complète est environ de 50 %, avec cependant une proportion un peu plus élevée de guérison complète dans le groupe "dose élevée" (55 % (1)) que dans le groupe "dose standard" (45 % (2)).

La proportion des bons résultats est mieux estimée; lorsque l'on considère l'ensemble des sujets "complètement guéris" et "cliniquement guéris".
Ce groupement est justifié par le fait que, parmi les sujets considérés comme cliniquement guéris, nous n'avons jamais observé, au cours de 16 ans de contrôles, de rechutes de thyrotoxicoses ou de poussées évolutives de type tumoral au niveau du nodule.

Ainsi la proportion de "bons résultats" s'élève à 72 % (3) pour les malades traités par dose standard, et à 77 % (4) pour les malades traités par dose élevée.

---

(1) 20 malades guéris sur 36 dans le groupe "dose élevée".
(2) 72 malades guéris sur 159 dans le groupe "dose standard".
(3) 116 malades sur 159 dans le groupe "dose standard".
(4) -28 malades sur 36 dans le groupe "dose élevée".

Ces résultats ont été obtenus :

- avec une dose dans 106 cas et 2 doses dans 10 cas) pour les malades traités par dose standard,
- et avec une dose dans 23 cas et avec 2 doses dans 5 cas) pour les malades traités par dose élevée.

A l'opposé la proportion d'échecs complets est de 5 % (1) dans les deux groupes.

Si à ces "échecs complets" l'on ajoute les malades qui n'ont été qu'"améliorés cliniquement" par le traitement à l'iode radioactif, la proportion de "mauvais résultats" s'élève alors à :

. 28 % (*) pour les malades traités par dose standard;
. 22 % (**) pour les malades traités par dose élevée.

Ces résultats ont été obtenus :

- avec une dose dans 36 cas
- avec 2 doses dans 7 cas) pour les malades traités par dose standard,
- et avec 1 dose dans 7 cas
  2 doses
  3 doses) 1 cas) pour les malades traités par dose élevée.

Il faut toutefois remarquer que dans le groupe des "mauvais résultats" se trouve un grand nombre de sujets qui n'ont pu être suivis que pendant une période inférieure à 12 mois.

(*) 43 mauvais résultats sur 159.
(**) 8 mauvais résultats sur 36.
(1) 8 échecs sur 159 dans le groupe "dose standard".
(1) 2 échecs sur 35 dans le groupe "dose élevée".

(1) soit 64 % dans le groupe "dose standard",
(2) et 62 % dans le groupe "dose élevée".

Ainsi ce pourcentage de "mauvais résultats" doit-il être considéré comme une borne supérieure "pessimiste".

Nous devons également signaler que tous les malades des 2 groupes classés dans les échecs complets (*) n'ont été vus qu'au 3e mois après le traitement par ^{131}I; il est vraisemblable que bon nombre d'entre eux se sont améliorés ultérieurement.

Cas particulier : persistance de l'arythmie complète. Nous avons classé dans les "mauvais résultats" les sujets chez lesquels la seule anomalie clinique persistante était une arythmie complète :

- 33 % pour les doses standards (3);
- 62 % pour les doses élevées (4).

Cependant il faut souligner un certain nombre de points :

- après le traitement par ^{131}I l'arythmie complète a toujours été ramenée à un rythme lent. Certains de ces sujets ont subi un traitement médical d'entretien : d'autres ont été laissés sans traitement cardiologique. Il n'est pas rare que cette abstention thérapeutique ait été jugée préférable, pour les spécialistes, à des tentatives de régularisation que nous avions proposé de tenter chez ces malades. Nous pouvons douter dans ces conditions qu'une destruction plus poussée du nodule (par administration d'une seconde dose d'iode 131 ou réalisée d'emblée par nodulectomie chirurgicale) permette d'obtenir dans ces cas une régularisation du rythme; beaucoup de ces

---

(1) 26 malades sur 43 (mauvais résultats) série de 159 malades.
(2) 5 malades sur 8 (mauvais résultats) série de 36 malades.
(*) voir pages 44 et 47.
(3) Après traitement 14 cas d'A.C. résiduelles sur 43 malades.
(4) Après traitement 5 cas d'A.C. résiduelles sur 8 malades.

sujets chez lesquels a persisté une arythmie complète étaient des sujets de plus de 60 ans, dont l'état vasculaire seul permet d'expliquer l'échec partiel de l'Irathérapie :

- 58 % pour les doses standards (1),
- 75 % pour les doses élevées (2).

L'âge moyen des malades atteints de cardiothyréose a été sensiblement trouvé plus élevé que celui des sujets porteurs d'un adénome toxique simple sans signes cardiaques. Il semble donc que l'âge soit un facteur prépondérant dans la survenue d'accidents cardiaques de la thyrotoxicose.

Le nombre insuffisant de nos cas ne permet pas une étude statistique rigoureuse de sorte que ce point mériterait d'être repris dans l'avenir.

II - SA RAPIDITE D'ACTION

L'étude des courbes d'évolution des symptômes après Irathérapie (*) permet de constater que 12 mois est le délai au bout duquel plus de 50 % des malades sont guéris cliniquement.

En effet, au bout de 12 mois on observe :

- 80 % de guérison clinique dans le groupe des doses élevées (3), et
- 66 % de guérison clinique dans le groupe des doses standard (4).

Dans ce dernier groupe nous avons évidemment retiré de la statistique les 10 malades qui n'avaient aucun signe clinique d'hyperthyroïdie avant le traitement par l'Irathérapie.

---

(1) 25 malades sur 43 (mauvais résultats) série de 159 malades,
(2) 6 malades sur 8 (mauvais résultats), série de 36 malades.
(*) voir pages 25 et 26.
(3) 16 malades sur 20, série de 36 malades,
(4) 50 malades sur 72, série de 159 malades.

Si l'on compare dans les 2 groupes, les courbes exprimant le nombre de malades guéris cliniquement en fonction du temps (voir courbes pages 25 et 26) on peut tirer un certain nombre de conclusions concernant l'efficacité du traitement dans le temps.

La guérison clinique survient plus rapidement dans le groupe "dose élevée" que dans celui des "doses standards".

Avec une dose élevée	avec une dose standard	sont obtenus
50 % des guérisons	33 % des guérisons	à 3 mois
80 % des guérisons	66 % des guérisons	à 12 mois

En revanche, à long terme, l'efficacité du traitement est à peu près identique, dans les 2 groupes. En effet, au bout de 4 ans d'évolution, après traitement par ^{131}I, on trouve dans les 2 groupes, 90 % des guérisons. Ce délai a pu paraître très long. Il a pu dans le passé faire condamner la méthode dans les cas où une action thérapeutique rapide devait être envisagée, spécialement devant une situation cardiovasculaire préoccupante. L'intervention chirurgicale paraissait alors la seule issue et cette raison justifie sa réputation en matière d'adénome toxique telle qu'elle est exposée dans les manuels et la plupart des articles.

Il est toutefois permis de remarquer que l'intervention chirurgicale chez ce type de malades en équilibre précaire n'était pas sans présenter un risque vital réel.

Aujourd'hui la mise au point des béta-bloqueurs (éventuellement associés aux anti-coagulants, à la surveillance cardiologique la plus stricte y compris sous hospitalisation) peut permettre de contrôler rapidement la situation. A ce moment si on veut opérer, il faut décider l'arrêt des béta-bloqueurs et des anti-coagulants d'où un risque de rechute des troubles du rythme. Le traitement par ^{131}I pourra apparaître alors, moins paradoxalement que jadis, comme le traitement de choix.

III - COMPLICATIONS LIEES AU TRAITEMENT

- Précocément, pas plus que les autres équipes, dans notre série de malades (aussi bien dans le groupe des doses standards, que dans celui des doses élevées) nous n'avons observé de crise toxique.

- Tardivement, la transformation de l'adénome hyperfixant en nodule froid a été par contre retrouvée. Elle est apparue beaucoup plus fréquente dans le groupe de malades traités par dose élevée, que dans le groupe traité par dose standard :

  . 20 nodules devenus froids sur 36 malades dans le prenier groupe (> 15.000 rads);
  . 11 nodules devenus froids sur 159 malades dans le second groupe (< 10.000 rads).

Voir courbe page 35

Aucun de ces nodules devenus froids résiduels n'a posé de problème thérapeutique particulier même après 16 ans de surveillance.
Cette opinion semble partagée si l'on en croit les passages suivants qui ont été relevés par nous dans diverses publications :

"Après le traitement par l'iode radioactif, les nodules persistent et peuvent devenir froids" (VAGUE et al. (61)).

"Les nodules froids spontanés de l'adulte sont malins dans 10 % des cas; toutefois les nodules froids apparus après traitement des adénomes toxiques par le ^{131}I peuvent aussi devenir malins, mais aucune observation dans ce sens n'a encore été publiée à ce jour" (MALAMOS, KOUTRAS 39).

"Quatorze fois enfin, soit dans plus de 50 % des cas, persiste un nodule froid. La persistance d'un nodule froid plein, après irradiation d'un adénome ne peut être considérée comme une conséquence négligeable ; elle fait peser sur l'avenir de ces malades une inconnue menaçante, encore qu'il soit impossible d'évaluer à l'heure actuelle l'importance réelle du risque de dégénérescence maligne" (SAVOIE, DREYFUS, SERAOUN, JUNGERS 50).

Hypothyroïdies

Nous n'avons pu observer d'hypothyroïdies précoces par "inhibition thyroïdienne".

En revanche dans les 2 groupes de malades, une hypothyroïdie s'est installée progressivement chez 4 malades (2 dans chaque groupe), voir observations pages 45 et 47.

. soit 1,2 % pour les doses standards (1),
. et 5,5 % pour les doses élevées (2).

Nous avons discuté plus haut (page 21) quelle décision nous avions à prendre pour classer ces "surguérisons".

IV - POSSIBILITES ET LIMITES DU TRAITEMENT ^{131}I

1) - Indications du traitement avec ^{131}I

Dans notre série les malades ont été traités par ^{131}I à la suite d'une discussion qui a fait intervenir la facilité d'administration de cette thérapeutique; ce geste a été préféré à la chirurgie :

. soit du fait d'une contre-indication absolue ou relative à la chirurgie;
. soit du fait d'une mauvaise disposition psychologique du sujet à l'égard de la chirurgie ; psychothyréose, sujets ayant eu des complications graves après une précédente intervention, etc...

2) - Contre-indications

Comme tout traitement utilisant des substances radioactives, le traitement par ^{131}I de l'adénome toxique est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte.

Il serait refusé chez l'enfant (où l'adénome toxique est d'ailleurs très rare). Dans notre série, tous les sujets avaient plus de 35 ans et la très grande majorité (170/195) plus de 40 ans.

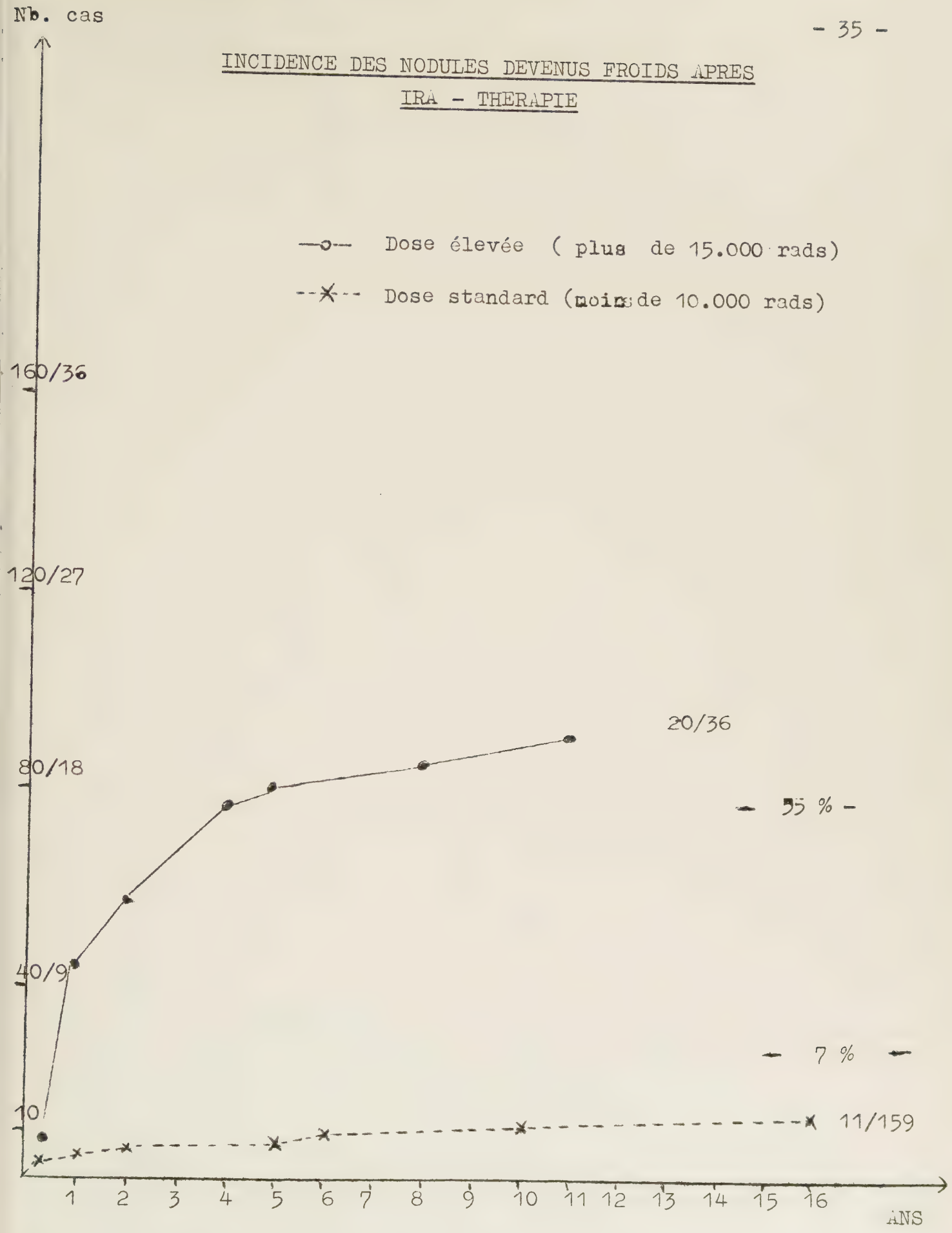
---

(1) 2 hypothyroïdies sur 159 malades.
(2) 2 hypothyroïdies sur 36 malades.

Il est évident également que l'administration thérapeutique d'iode 131 n'est possible que si un certain pourcentage de fixation est obtenu lors de l'épreuve avec dose-traceuse. Une carte blanche représenterait une impossibilité au moins provisoire d'appliquer le traitement.

Cette éventualité cependant n'est pas la règle au cours des surcharges médicamenteuses (même lipiodolées) et il est possible de traiter même des malades ayant une fixation relativement basse. Une brève hospitalisation dans des chambres spéciales étant conseillée au-delà d'une certaine radioactivité.

INCIDENCE DES NODULES DEVENUS FROIDS APRES IRA - THERAPIE

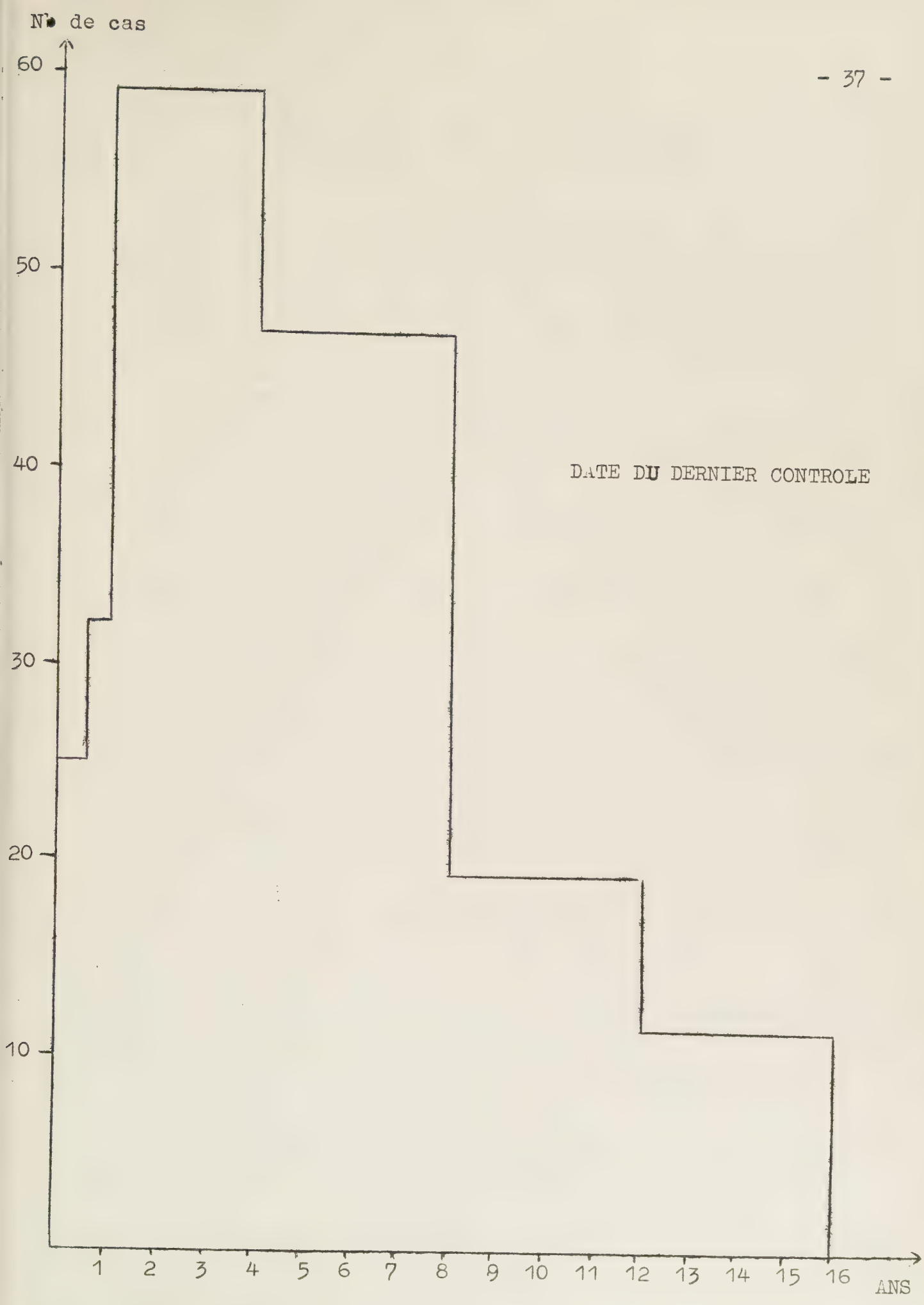


Nombre de cas

AGE DES MALADES TRAITES

I - Dose standard (moins de 10.000 rads)
159 malades

II - Doses élevées (plus de 15.000 rads)
36 malades


N° de cas
60
50
40
30
20
10
DATE DU DERNIER CONTROLE
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
ANS

APPENDICE : RESUMES D'OBSERVATIONS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Dans les pages qui suivent, nous donnons quelques détails concernant des observations litigieuses que nous avons finalement classées dans nos catégories évolutives post-thérapeutiques mais non peut-être sans un certain arbitraire (voir page 22).

Il s'agit de sujets secondairement opérés ou décédés, un certain temps après administration de la thérapeutique ^{131}I.

Ils sont au nombre de :

- 13 dans la série de 159 malades ayant reçu une dose standard ($\leq$ 10.000 rads);
- 1 dans la série de 36 malades ayant reçu une dose élevée ($>$ 15.000 rads).

Nous donnons ainsi au lecteur les éléments nécessaires s'il désire effectuer un classement différent du nôtre.

D'autre part la classe des échecs thérapeutiques ("sujets inchangés cliniquement") nous a paru également intéressante à détailler; elle comprendra :

. 2 sujets de la série standard;
. 2 sujets de la série dose élevée.

Enfin les 4 hypothyroïdies (2 dans chaque classe) nous ont paru mériter également une brève description.

DU GROUPE DES 159 MALADES TRAITES PAR DOSE STANDARD NOUS AVONS VU QU'IL FALLAIT EXTRAIRE :

. les opérés : 8 cas,
. les décédés : 5 cas,
. les inchangés cliniquement : 2 cas,
. les hypothyroïdies thérapeutiques : 2 cas.

GROUPE DES OPERES

OBSERVATION N° 39

Malade âgée de 63 ans, présentant une cardiothyréose sévère, rebelle à toute thérapeutique sans autre signe d'hyperthyroïdie.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. : manque d'amélioration franche sous traitement tonicardiaque, du point de vue clinique, biologique et scintigraphique. La malade est alors opérée 3 mois plus tard.

Examen anatomopathologique : adénome toxique, remanié.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie cliniquement inchangés.

OBSERVATION N° 47

Malade âgé de 67 ans, porteur d'un goitre depuis 6 mois, présentant des signes récents de thyrotoxicose sévère avec arythmie complète par fibrillations auriculaires, sous traitement digitalique.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. : nette amélioration des signes de thyrotoxicose, à l'exclusion cependant des signes cardiologiques.

Scintigraphie inchangée. Le malade est opéré un mois plus tard.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie cliniquement inchangés.

OBSERVATION N° 49

Malade âgée de 46 ans, présentant une tachycardie récente sans traitement tonicardiaque. Le diagnostic est fait sur la scintigraphie et la découverte d'un nodule thyroïdien à la palpation.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. : amélioration clinique, biologique et scintigraphique.

Bilan à 12 mois : aggravation très légère de l'état cardiaque : une loboisthmectomie droite subtotale est alors pratiquée 2 mois plus tard.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie cliniquement améliorés.

OBSERVATION N° 55

Malade âgée de 55 ans, il y a 2 ans progressivement s'extériorisent des signes thyrotoxiques ; elle a en plus noté l'apparition d'un goitre depuis un an.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. : très nette amélioration clinique, biologique et scintigraphique.

La malade est opérée, sur sa demande, un mois plus tard : cancérophobie.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie cliniquement améliorés.

OBSERVATION N° 65

Tachycardie importante sous traitement chez une femme, âgée de 63 ans, porteuse d'un goitre plongeant. Le traitement par l'I.R.A. a pour but de remettre la malade en euthyroïdie; avant d'envisager une intervention chirurgicale : opérée 6 mois plus tard.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie cliniquement améliorés.

OBSERVATION N° 161

Euthyroïdie clinique chez une porteuse de goitre depuis 2 ans, âgée de 42 ans.

Scintigraphie : gros nodule droit, lobe gauche éteint.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. amélioration scintigraphique et légère diminution de volume du corps thyroïde.

Après 48 mois : lobectomie droite à la demande de la malade en euthyroïdie.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie cliniquement guéris.

OBSERVATION N° 71

Malade de 72 ans, présentant une cardiothyréose sévère avec arythmie complète sous traitement tonicardiaque ; les signes d'hyperthyroïdie sont discrets.

Après 3 mois de traitement par l'Irathérapie : très nette amélioration sur tous les plans.

48 mois plus tard, la malade est opérée d'une tumeur diaphragmatique gauche d'origine fibro-blastique.

Au bout de 2 ans : des métastases sont découvertes; la malade dans un état très grave n'a pas été revue.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie cliniquement améliorés.

OBSERVATION N° 116

Malade de 42 ans, en hyperthyroïdie discrète avec une tachycardie modérée sans traitement.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. : bon état clinique.

Après 48 mois : résultat imparfait sur les plans biologiques et scintigraphiques.

Après 60 mois : énucléation du nodule à la demande du malade, en parfait état clinique, pour des raisons esthétiques.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie cliniquement guéris.

GROUPE DES DECEDES

OBSERVATION N° 70

Tachyarythmie sous traitement tonicardiaque avec signes d'hyperthyroïdie modérée chez une femme, âgée de 72 ans, porteuse d'un nodule thyroïdien ancien.

Décédée un mois après le traitement par l'I.R.A. : les circonstances du décès restent inconnues.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie cliniquement inchangés.

OBSERVATION N° 127

Malade âgée de 60 ans en hyperthyroïdie dissociée récente; elle est en outre porteuse d'un goitre depuis 10 ans.

Après 12 mois de traitement par l'I.R.A., guérison clinique, biologique et scintigraphique complète.

Décédée 72 mois après traitement par l'I.R.A. d'un néo du poumon. L'origine thyroïdienne des métastases pulmonaires n'a pas été prouvée à l'examen anatomopathologique.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie guérison complète.

OBSERVATION N° 142

Cardiothyréose assez récente avec arythmie complète sous traitement chez une très ancienne goitreuse, âgée de 69 ans.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. : amélioration clinique, biologique et scintigraphique sous traitement tonicardiaque.

Bilan à 12 mois : l'amélioration continue sous traitement digitalique ; à la scintigraphie fixation globale normale.

Après 96 mois : lettre du médecin traitant, la malade est décédée il y a 6 mois par suite d'une insuffisance cardiaque.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie cliniquement inchangés.

OBSERVATION N° 165

Cardiothyréose sévère avec tachycardie à 140 sous traitement, chez une malade âgée de 72 ans, en euthyroïdie clinique et biologique.

Après 3 mois de traitement : légère amélioration cardiaque sous traitement digitalique. Corps thyroïde inchangé. Scintigraphie : fixation globale normale, mais trace froide du nodule dans le lobe gauche. La malade ne s'est pas présentée aux contrôles successifs.

L'enquête menée pour connaître la raison de ces défections a permis d'apprendre le décès de la malade; la date exacte et les circonstances de ce décès restent inconnues.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie : cliniquement inchangés.

OBSERVATION N° 185

Malade âgé de 54 ans, présentant une thyrotoxicose sévère avec A.C. sous traitement digitalique, apparue depuis un an.

Le malade a été hospitalisé d'urgence au 4e jour de sa dose thérapeutique standard pour défaillance cardiaque aigue avec ictère, pas de fièvre et aucun signe faisant évoquer une crise basedowienne aigue; peu vraisemblable d'ailleurs au 4e jour de l'I.R.A. Radio pulmonaire : poumon cardiaque; urée 1,75, glycémie 1,60, ionogramme normal, T.A. 60 vol.

Le traitement d'urgence n'a pas pu empêcher l'issue fatale 48 h. après.

Autopsie (faite 48 h. après) : épanchement pleural gauche, poumons avec gros oedème, bronches regorgeant de liquide d'oedème, artères pulmonaires non thrombosées, coeur un peu gros, sans trace d'infarctus, foie : foie cardiaque aigue. Thyroïde : kyste de la taille d'un oeuf de poule rempli de colloïde, ailleurs adénome à petites vésicules. Le reste de la glande est normal.

L'histoire de ce malade pose un problème, non résolu par les examens pratiqués : l'hypothèse envisagée de son vivant, était celle d'un adénome toxique ; diagnostic sur lequel convergeaient les diverses épreuves radioactives. Dans cette optique on aurait pu expliquer la présence du liquide intra-nodulaire par une lyse spontanée (éventuellement facilitée par les injections de T.S.H. et la dose d'I.R.A.).

Mais les constatations histologiques (absence totale de cellules nécrosées dans la colloïde centrale, présence d'une paroi essentiellement fibreuse, très certainement formée de longue date) infirment cette hypothèse.

Il faudrait envisager l'idée d'un kyste hyperfixant capable comme l'adénome toxique de mettre au repos le reste du parenchyme. Naturellement une telle supposition ne peut être avancée qu'avec la plus extrême prudence, et demande à être confirmée par l'observation de malades semblables.

Décision prise : sujet classé dans la catégorie cliniquement inchangés.

GROUPE DES "INCHANGES"

OBSERVATION N° 57

Malade âgée de 72 ans présentant une thyrotoxicose avec tachycardie importante sous traitement.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. : on ne note aucune amélioration sous traitement tonicardiaque.

Une deuxième dose est alors envisagée : la malade ne s'est pas présentée à l'examen de contrôle.

OBSERVATION N° 190

Tachyarythmie complète récente sous traitement chez une porteuse de goitre depuis l'enfance. La malade est âgée de 78 ans.

A la scintigraphie : goitre hétérogène plongeant.

Après 6 mois de traitement par l'I.R.A. : discrète amélioration sous traitement cardiaque; corps thyroïde inchangé, scintigraphie : goitre hétérogène légèrement plongeant.

Après 12 mois : la malade n'a pas été revue.

GROUPE DES "HYPOTHYROIDIES"

OBSERVATION N° 9

Signes d'hyperthyroïdie dissociée chez une malade âgée de 61 ans, corps thyroïde : nodule droit avec une augmentation globale et modérée.

Scintigraphie : adénome unique droit; reste de la glande éteint; biologie fraction III : 56 % AP = 0,52 %.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. : guérison complète clinique, scintigraphique et biologique, mais discrets signes d'hypo clinique : traitement 4 cg d'E.T.

Bilan à 6 mois : euthyroïdie confirmée, sous traitement (4 cg. E.T.).

Après 24 mois de traitement par l'I.R.A. : guérison complète bien équilibrée avec 2 cg d'E.T.

OBSERVATION N° 34

Pas de signes cliniques de toxicose chez une malade âgée de 58 ans.
C.T. : le lobe droit est légèrement augmenté de volume. Scintigraphie : adénome unique droit; le reste de la glande est éteint; biologie : normale.

Après 3 mois de traitement par l'Irathérapie : C.T. normal, scintigraphie, fixation globale normale, mais le corps thyroïde parait un peu trop petit, apparition de très discrets signes d'hypothyroïdie clinique non traitée.

Bilan après 24 mois : guérison complète avec hypothyroïdie non traitée.

Après 36 mois : état clinique inchangé.

Bilan après 60 mois : sans changement clinique.

Bilan après 84 mois : discrète hypothyroïdie laissée sans traitement : guérison complète.

Conclusion :

Il est intéressant de remarquer l'hypothyroïdie précoce à 3 mois, dans les 2 cas.

DU GROUPE DES 36 MALADES TRAITES PAR DOSE ELEVEE NOUS AVONS A EXTRAIRE :

- décès : 1 cas;
- inchangés cliniquement : 2 cas;
- hypothyroïdies secondaires : 2 cas.

Un cas de décès

OBSERVATION N° 109

Malade âgée de 62 ans; découverte récente de thyrotoxicose sévère avec tachyarythmie complète sous traitement digitalique. Corps thyroïde : augmentation de volume du lobe gauche. Scintigraphie : adénome unique gauche. Biologie : F III = 96 %.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. : état clinique satisfaisant sans traitement tonicardiaque.

Bilan après 12 mois : l'amélioration se poursuit.

Après 48 mois : euthyroïdie ; C.T. normal, scintigraphie : fixation globale normale.

Décédée 6 mois plus tard : les circonstances du décès restent inconnues.

Cette malade a été classée dans les guérisons complètes.

Groupe des "inchangés"

OBSERVATION N° 164

Malade âgée de 60 ans, qui présente une cardiothyréose sévère sous traitement digitalique, avec arythmie complète. Corps thyroïde : augmentation du volume du lobe gauche. Scintigraphie : adénome unique gauche.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. : euthyroïde clinique, sous traitement tonicardiaque, mais F III = 87 %. Corps thyroïde très amélioré. Scintigraphie : fixation globale normale mais très légère trace froide dans le lobe gauche.

Bilan après 12 mois : euthyroïdie sous traitement tonicardiaque, corps thyroïde idem, scintigraphie idem, F III : normale.

Après 15 mois : crise cardiaque grave avec ictus cérébral entraînant une hémiplégie partielle droite et aplasie. Elle ne sera pas revue.

OBSERVATION N° 143

Malade âgée de 72 ans, en tachyarythmie ancienne sous digitaline avec signes cliniques évidents d'hyperthyroïdie.

Contrôle à 3 mois : état clinique inchangé sous traitement tonicardiaque : scintigraphie asymétrique avec trace "chaude" du nodule. La légère amélioration clinique et l'état cardiaque inchangé font envisager une seconde dose thérapeutique : mais la malade ne revient pas consulter.

Groupe des "Hypothyroïdies"

OBSERVATION N° 103

Malade âgée de 67 ans, présentant une cardiothyréose importante avec tachyarythmie complète sous traitement digitalique, depuis un an. Corps thyroïde, augmentation légère globale avec prédominance gauche ; scintigraphie : adénome unique gauche, F III = 87 %.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A., corps thyroïde normal, scintigraphie, fixation globale normale avec une légère prédominance gauche, F III normale, bon état clinique sous traitement toni-cardiaque.

Bilan après 12 mois : même état clinique mais à la scintigraphie apparition d'une légère zone froide dans le lobe gauche.

Bilan après 24 mois : petit état hypo. à respecter, sa correction par opothérapie risquant d'avoir des répercussions cardiaques. La malade est sous traitement cardiaque léger.

OBSERVATION N° 93

Malade âgée de 72 ans, porteuse d'un goitre depuis 12 ans, avec une hyperthyroïdie dissociée récente.

Après 3 mois de traitement par l'I.R.A. : corps thyroïde à peine perçu; scintigraphie : la fixation globale se précise, le nodule gauche a presque disparu, la malade est en euthyroïdie clinique et biologique.

Bilan après 24 mois : corps thyroïde normal, scintigraphie idem, euthyroïdie confirmée.

Après 84 mois : lettre du médecin traitant : hypothyroïdie discrète équilibrée par une faible dose d'E.T.

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Environ 200 sujets de plus de 40 ans, porteurs d'adénomes toxiques thyroïdiens, ont été traités par l'Iode 131 avec des reculs de trois mois à seize ans. Dans la majorité des cas (172 sur 195), une seule dose a été administrée.

On a obtenu 5 % d'échecs complets et 74 % de guérisons - en appelant ainsi la disparition des signes cliniques, isolée ou associée à la normalisation biologique. Le groupe restant (21 % des cas) représente des sujets cliniquement améliorés mais non guéris - principalement du fait de la persistance d'une arythmie complète. Cette dernière peut être considérée soit comme un échec relatif du traitement, soit comme une "séquelle" liée davantage au terrain qu'à la maladie thyroïdienne. En absence de données suffisantes, recueillies lors de ce travail, pour permettre une exploitation statistique concluante, les deux hypothèses y ont été discutées côte à côte. Ce point important devrait être repris dans l'avenir et la comparaison avec la méthode chirurgicale, sur une population d'âge identique, devrait être effectuée.

Du point de vue dosimétrique, on a distingué deux groupes de malades, dont l'un a reçu des doses équivalentes à celles qu'on aurait administrées pour une maladie de Basedow, tandis que le second a reçu des doses au moins doubles. Les résultats à long terme sont comparables (72 et 77 % de guérisons). La réputation classique de radio-résistance des goîtres nodulaires toxiques ne nous paraît donc pas désormais pouvoir être conservée.

. Dans ces conditions, l'iode radio-actif à dose relativement faible (6.000 à 8.000 rads) semble être le traitement de choix des adénomes scintigraphiquement toxiques, sans retentissement

clinique pour lesquels, jusqu'à présent, l'abstention thérapeutique était l'attitude le plus souvent adoptée, une intervention chirurgicale dans de tels cas paraissant souvent démesurée. L'iode 131 qui a pour lui sa simplicité d'administration (ingestion ambulatoire d'une solution aqueuse), permet de stopper l'évolution de ces adénomes seulement scintigraphiquement toxiques, évitant ainsi la survenue ultérieure des manifestations cliniques de thyrotoxicose. Avec ces doses, on réduit considérablement la probabilité de survenue d'une hypofixation en regard du nodule. On continuera d'observer pourtant, par prudence, la "loi des 40 ans" - tout en acceptant de la transgresser en cas de contre-indication ou de refus chirurgical formel. La guérison complète est obtenue dans un délai assez long ce qui n'est, dans ce cas, d'aucune conséquence pour le malade.

. Avec des doses plus élevées, la rapidité de disparition des signes cliniques est très différente puisque, à trois mois, 50 % des guérisons sont obtenus après doses "fortes" contre 33 % seulement après doses "standard". Mais la proportion des nodules devenus froids augmente, et ce, beaucoup plus rapidement (55 % après doses fortes contre 7 % seulement après doses standard). Les possibilités majeures offertes par les béta-bloqueurs dans les cardiothyréoses représentent, nous semble-t-il, le moyen thérapeutique qui permet maintenant d'attendre en toute sécurité la guérison. Dans ces adénomes toxiques avec manifestations cliniques majeures, des doses de 8.000 à 10.000 rads permettront d'obtenir un résultat dont la qualité sera à peu près comparable à celle qu'on observe dans la maladie de Basedow, en sachant que l'incidence des nodules devenus froids sera, pour l'adénome, l'équivalent de celle des hypothyroïdies tardives observées dans cette dernière. Mais on sait par ailleurs aujourd'hui que ces nodules devenus froids ne se transforment jamais en cancers.

. L'IRAthérapie dans le traitement des adénomes toxiques nous paraît, pour toutes ces raisons, avoir été sous-estimée dans le passé. Une meilleure appréciation dosimétrique, l'aide des drogues actives sur les manifestations périphériques de la thyrotoxicose devraient lui donner, à brève échéance, une meilleure place.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur J. MARCHE

VU, le Doyen,

M. le Professeur JEROME

VU, et Permis d'Imprimer
Le Recteur,

M. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

1 - ABUDALU H.A., URCA I. et LEWITUS Z. -
Surgical treatment of toxic goiter compared with radio-iodure I^{131}.
J. Chir. (Paris) 1972, 103, N° 4, 395-400.

2 - BALLS K.F. et al. -
The treatment of thyrotoxicosis with radio-iodure.
Radiology 64 : 818, 1955.

3 - BECK R.E. and HOBBS A.A. -
Observations in the treatment of hyperthyroïdism with I^{131}.
Ann. Intern. Med. 47 : 241, 1957.

4 - BLOMFIELD G.W. et al. -
Treatment of thyrotoxicosis with ^{131}I
Brit. Med. J. 1 : 63, 1959.

5 - BOOTHBY W.M. -
Adenoma of the thyroïd whith hyperthyroïdism (thyrotoxic adenoma). History of the recognition of this disease as a clinical entity. A study of the symptomatology with basal metabolic rates.
Endocrinology 5 : 1-20, 1921.

6 - BOWERS R.F. -
Hyperthyroïdism, comparative results of medical I^{131} and surgical therapy.
Ann. surg. 1965, 162, 478.

7 - BYRD F.B., Mc ELHANNON F.M. and DALTON -
Treatment of hyperthyroïdism; a comparison of surgery versus other modes.
Ann. Surg. 1960, 151, 669.

8 - CATTELL R.B. -
Treatment of thyroïd nodules.
Scope 1956, 4, 474-476.

9 - CHAPMAN E.M. et MALOOF F. -
The use of radioactive iodure in the diagnosis and treatment of hyperthyroïdism.
To Years Experience, Medecine 34 : 261, 1955.

10 - CLARK D.E. and RULE J.H. -
Radioactive iodure or surgery in treatment of hyperthyroïdism.
J.A.M.A. 159 : 996, 1955.

11 - COOK J.R., JONES B.W. and MAC CULLAGH E.P. -
Treatment of toxic adenomatous Goiter by large doses of radioactive iodine.
J. Clin. Endocr. 15 : 1512, 1955.

12 - COOKE J.R., JONES R.W., MAC CULLAGH E.P. -
Treatment of toxic adenomatous goitre by large doses of radio-active iodine.
J. Clinic. endocrinology 15 : T512-T517, 1955.

13 - COPE O. -
Nodular goitre : indication for medical and surgical therapy.
36 th. annual meeting of the am. Collega of Physiciens Philadelphia 26 avril 1955.

14 - COPE O., RAWSON R.W., MAC ARTHUR J.W. -
The hyperfunctioning simple adenoma of the thyroïd surgery, gynecology, obstetric : 84, 415-416, 1947.

15 - DECOURT J., CANNAT DE CENIVAL A., LE BALLE J.C. et LOUCHART J. -
Les circonstances d'apparition des syndromes based•-wiens.
Semaine des Hôpitaux 36, 2483-2493, 1960.

16 - DECOURT J.J.C., SAVOIE J.L., DE GENNES, JUNGERS -
L'adénome thyroïdien toxique, à la lumière des explorations par l'iode radioactif. Etude de 24 observations.
Sem. Hôp. Paris, 38 : 3323, 19[illegible]2.

17 - DE GOWIN E.L. et al. -
Thyrotoxicosis treated with small repeated doses of radioiodine.
Arch. Intern. Med. 104, 133, 1959.

18 - DUNN J.T. and EARLE M.C. -
Rising incidence of hyperthyroïdism after radioactive iodine therapy in thyrotoxicosis.
New. Engl. J. Méd. 1964, 271, 1037.

19 - ELLER M. et al. -
The treatment of toxic nodular goiter with radioactive iodine : to years experience with 436 cases.
Ann. Intern. Med. 52 : 976, 1960.

20 - ELLER M., SILVER S., YOHALEM S.B., SEGAL R.L. -
The treatment of toxic nodular goiter with radioactive iodine. To years experience with 436 cases.
Ann. Int. Med. 1960 : 52, 976.

21 - ETLING N., VALLEE G., LUMBROSO, NETTER A. -
Etude biochimique de liquides extraits de nodules thyroïdiens hyperfonctionnels.
ACTA Endocrinologica, 43, 119-130 (1963).

22 - GARNIER H.J., REYNIER J.C., SAVOIE C., CALMETTES D., MEILLERE G., CORDIER -
L'adénome toxique du corps thyroïde. A propos de 100 cas opérés.
Ann. chir. p. 264, 1964.

23 - GARROD O. -
Thyrotoxicosis.
British med. Journal 1960, 5179 : 1123-1125.

24 - GILBERT-DREYFUS, ZARA M., SAVOIE J.C., GALI P. -
Cardiothyréoses et Ira-Thérapie.
Rev. Franç. Endocrinol. Clin. 1960, 1 : 247-266.

25 - GILBERT-DREYFUS J., SEBAOUN C., CALMETTES, DEIZANT G., GAL P., RAJAONA H. -
Les goitres multi-hétéronodulaires toxiques.
Sem. Hôp. Paris 41 : 2815, 1965.

26 - GILBERT-DREYFUS, ZARA M., SAVOIE J.C., GALI P. -
Intérêt diagnostique et thérapeutique des courbes de fixation thyroïdienne de l'I^{131}.
5ème Réunion des Endocrinologistes de langue française.
Masson Editeur 1959, pp. 29-51.

27 - GREIG W.R. -
Radiation, thyroïd cells and ^{131}I therapy : A. hypothesis.
J. Clin. Endocr. 25 : 1411, 1965.

28 - HAINES S.F. -
Adenomatous goiter with hyperthyroïdism Western
J. of surg. obst. and gynecology 47 : T55-T959.

29 - HAMBURGER J.I. et al. -
Diagnosis and treatment of the autonomous hyperfunctioning thyroïd nodule.
Univ. Med. Center J. 31 : 112, 1965.

30 - HANWI G.J. and GOLBERG R.F. -
The modern treatment of thyrotoxicosis.
Arch. int. Med. 97 : 453, 1956.

31 - HERMANN L., GARGILL S.L. and JESES M.F. -
The treatment of nodular goiter.
J. Clin. Endocr. 12 : 112, 1952.

32 - JOEL I., HAMBURGER M.D., George KADIAN and HERBERT W., ROSSIN M.D., DETROIT -
Why not radioiodine therapy for toxic nodular goiter ?
Arch. Int. Med. Vol. 119 : 1967.

33 - JUNGERS P. -
Contribution à l'étude de l'adénome toxique thyroïdien. Paris 1961.

34 - KELLY F.J. -
Observations on the calculation of thyroïd weight using empirical formulae.
J. Clin. Endocrin. T 954- T 4 : 326-336.

35 - LARSON L.G. -
Studies on radioiodine treatment of thyrotoxicosis.
Acta Radiol. Suppl. T 26, p. 73, 1955.

36 - LEVITUS Z. -
The value of radio-active iodine treatment in hyperthyroïdism. Hareguah. 1966, 85, 86-91.

37 - Mc GIRR E.M., THOMSON J.A. and MURRAY -
Radioiodine therapy in thyrotoxicosis.
Scot. Med. J 9 : 505, 1964.

38 - Mc NEIL A.D. and THOMSON J.A. -
Long term follow-up of surgically treated thyrotoxic patients.
Brit. Med. J. 1968, 3, 643.

39 - MALAMOS B., KOUTRAS D.A., FRINGELI D., TASSOPOULOS C.N. -
Toxic adenoma of the thyroïd. Hormone and metabolic Research vol. 1, N° 1, New-York 24, 1969.

40 - MALAMOS B.K., DAIKOS G.K., SAMARA V., KOUTRAS D.A. -
The use of radioiodine for the diagnosis and treatment of thyroïd diseases.
Acta endocr. 32, 311, 1959.

41 - MASSIN J., GEORGE C., LELLOUCH J., THOMOPOULOS P., VEBER M., SAVOIE J.C. -
Le risque d'hypothyroïdie tardive après traitement par le Radio-Iode de l'hyperthyroïdie de GRAVIES. Basedow - Etude statistique pour une dose de 10.000 rads et un recul de 10 ans - 1963, 1 à 17.

42 - MENEGAUX G., DETRIE P. -
Manuel de Pathologie Chirurgicale II, 334-336, 1965.

43 - MILLER J.M., HAMBURGER J.I. and MELLINGER R.C. -
The thyroïd scintigram : the cold nodule.
Radiology 85 : 702, 1965.

44 - NOFAL N.M. and BEIER WALTS CO.H. -
Persistent chromosome aberration following radio-iodine therapy.
J. Nucl. Med. 1964, 5, 840.

45 - PEQUIGNOT H., DORMONT J.P., ETIENNE J.P., LAURENT D., LIOT F., MAGDELAINE M. -
Précis de pathologie médicale, IV, 83, 1964.

46 - PERIMUTTER J.M., SLATER S. -
Which nodular goiters should be removed a physiologic for diagnosis and treatment of nodular goitre.
New. England. J. Med. 1956, 255 : 65-71.

47 - PLUMMER H.S. -
The function of thyroïd gland containing adenomatous tissue. Transactions of association am. physicians 43 : T 59, 1928.

48 - ROBBINS R.R., CASNEL T.H. and ROSEMOND G.P. -
Definite treatment of 536 cases of hyperthyroïdism with I^{131} or surgery.
Am. Surg. 1966, T 64, 593.

49 - SAVOIE J.C. -
Etude clinique et biologique de quarante trois cas d'adénome toxique thyroïdien.
Rev. franç. et clin. biol. 6 : 263, 1961.

50 - SAVOIE J.C., GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN J., JUNGERS P. -
Rôle respectif de la chirurgie et de l'iode radioactif dans le traitement des adénomes thyroïdiens toxiques.
Journées Endocr. de la Pitié
Act. Endocr. 1963, 4, 51.

51 - SAVOIE J.C. et VALLEE G. -
Le cancer thyroïdien.
Evolution du problème depuis l'emploi de l'iode radioactif.
Presse Médicale 69 : 1780-1783, 1960.

52 - SEED L. and JAFFE B. -
Results of treatment of toxic goiter with radioactive iodine.
J. clin. endocr. 13 : 107, 1963.

53 - SHELINE G.E. and MILLER E.M. -
Radioiodine therapy of hyperthyroïdism.
Arch. intern. Med. 103 : 924, 1959.

54 - SKILLERN P.G., Mc CULLAGH E.P., CLAMEN M. -
Radioiodine in diagnosis and therapy of hyperthyroïdism.
Hyperthyroïdism caused by hyperfunctionning thyroïd adenoma.
Arch. Int. Med. 110 : 888, 1962.

55 - STARR P. and JAFFE H.L. -
Late results of ^{131}I, treatment of hyperthyroïdism in 73 children and adolescent.
J. Nucl. Med. 1964, 5, 81.

56 - TUBIANA M., AKERMAN M., LELLOUCH J., PEREZ R., VALLEE G. -
La fréquence des hypothyroïdies tardives après traitement par l'iode radioactif.

57 - VALLEE G. -
Un nouvdau test in vitro : l'E.T.R., examen de routine évaluant la thyroxine active du sérum.
Nouv. Presse. Med. 1, 2986-2989, 1972.

58 - VIHERKOSKI M., LAMBERG B.A., HERNBERG C.A., NIEMI E. -
Treatment of toxic nodular and diffuse goiter with radioactive iodine.
Acta Endocr. 1970, 64 : 159.

59 - WILLIAMS R.H. et al. -
Radioiodotherapensis.
Amer. J. Med. 7 : 702, 1949.

60 - WILLIAMS R.H. -
Textbook of endocrinology, 4 th édition (Saunders C° édit.) PHILADELPHIE 1962.

61 - VAGUE J.R., SIMONIN G., MILLER, ALLAND -
Diagnosis and evolution of autonomous secreting thyroïd nodules - in Current Topics in thyroïd Research p. 883, 1965.